

Small fibers, big troubles : diagnosis and implications of small fiber neuropathy

Citation for published version (APA):

Bakkers, M. (2015). *Small fibers, big troubles : diagnosis and implications of small fiber neuropathy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20150417mb>

Document status and date:
Published: 01/01/2015

DOI:
[10.26481/dis.20150417mb](https://doi.org/10.26481/dis.20150417mb)

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 9

NEDERLANDSE SAMENVATTING

SAMENVATTING EN ALGEMENE DISCUSSIE

Dit proefschrift bevat een serie studies betreffende dunne vezel neuropathie (small fiber neuropathy, SFN). Hieronder wordt een samenvatting geschetst van hetgeen in deze thesis is gepresenteerd. Het potentieel belang alsook de eventuele implicaties voor toekomstig onderzoek wordt besproken.

Inleiding

Hoofdstuk 1 bevat een algemene inleiding, met zowel klinische informatie over SFN als de opzet van het proefschrift. Patiënten met SFN hebben spontane pijn en/of autonome stoornissen door disfunctie van de A-delta en C vezels. Een combinatie van klachten, afwijkingen bij neurologisch-, neurofysiologisch- en pathologisch onderzoek wordt gebruikt om de diagnose te bevestigen. Er zijn vele aandoeningen geassocieerd met het optreden van SFN, van intoxicaties, metabole-, inflammatoire- en neoplastische aandoeningen. Mutaties in spanningsafhankelijke natrium kanalen kunnen ook SFN veroorzaken.¹⁻³

Diagnosticeren van dunne vezel neuropathie

Een gouden standaard voor de diagnose SFN ontbreekt, helaas. Veranderingen van dikke en dunne vezels kunnen pathologisch onderzocht worden in nervus suralis biopsen, echter dit is een invasieve procedure en wordt over het algemeen alleen aanbevolen wanneer aan amyloïdose of vasculitis wordt gedacht.⁴ Diverse diagnostische testen zijn derhalve ontwikkeld om specifieke functies van het zenuwstelsel te onderzoeken (gevoelsdrempel testen, opgewekte potentialen, sudomotorische en cardiovasculaire reflex testen). Echter, deze onderzoeken zijn vaak subjectief, moeilijk uit te voeren of hebben een beperkte sensitiviteit of specificiteit.⁵

De intra-epidermale zenuwvezeldichtheid (IENFD) van een huidbiopsie wordt beschouwd als een objectieve diagnostische test voor SFN. Met een klein 3mm stansbiopsie kan de huid van een aangedaan, of gestandaardiseerd huidgebied (10 cm boven de laterale malleolus) onderzocht worden. Dit is een minimaal invasieve procedure, met weinig tot geen nadelige neveneffecten voor de patiënt.⁶

In **hoofdstuk 2.1** worden normaalwaarden voor intra-epidermale zenuwvezeldichtheid (intraepidermal nerve fiber density, IENFD) gepresenteerd. Allereerst werden data verzameld van gezonde Nederlandse en Italiaanse vrijwilligers. Er bleek sprake van een leeftijdsafhankelijke afname van IENFD, met lagere vezeldichtheden in mannen ten opzichte van vrouwen. Klinische toepasbaarheid werd getoond in een cohort sarcoïdose patiënten. Vervolgens werd een internationale collaboratie gevormd, tussen acht huidbiopt laboratoria in Europa, de VS en Azië. Dit resulteerde in wereldwijd toepasbare referentiewaarden en validatie van de bevindingen van ons instituut (**hoofdstuk 2.2**). Al met al is het gebruik van IENFD in de klinische praktijk mogelijk geworden door de (voor leeftijd en geslacht) gestratificeerde normaalwaarden die deze onderzoeken hebben opgeleverd.

Hoewel de afname techniek van een huidbiopt vrij simpel is en weinig invasief, zijn de handelingen erna (fixeren, kleuren, tellen) tijdsintensief en is dit niet in elk pathologisch laboratorium mogelijk. Bovendien is de sensitiviteit van IENFD vermoedelijk beperkt, vanwege de grote variatie in vezeldichtheid bij gezonde mensen. Daardoor is het meestal nodig de diagnose SFN te stellen door middel van een combinatie van IENFD en andere onderzoeken.

Hoofdstuk 3.1 bevat een review over temperatuur drempel onderzoek (temperature threshold testing, TTT), een breder beschikbare, kwantitatieve, techniek, die vaak gebruikt wordt voor SFN evaluatie. Er is een grote variatie in gebruikte apparatuur, onderzochte modaliteiten, test methodologie en wijze van rapportage van uitkomsten. Er blijkt een gebrek aan internationale standaardisatie bij gebruik van TTT. Enkele praktische, op beschikbare literatuur gebaseerde, aanbevelingen zijn bijvoorbeeld: testen van warmte en koude sensatie drempels; gestratificeerde normaalwaarden gebruiken; gebruik van een reactietijd onafhankelijk test algoritme. De responsiviteit van TTT moet nog middels klinische studies onderzocht worden.

Middels onderzoeksgegevens van vele patiënten werd een uitgebreid, voor patiënt en onderzoeker belastend, TTT protocol geoptimaliseerd, met behoud van sensitiviteit en specificiteit (**hoofdstuk 3.2**).

Het beste resultaat werd verkregen door warmte en koude drempel te meten aan voeten en handen op een reactie tijd onafhankelijke wijze. Uiteraard dient een patiënt hierbij coöperatief en goed geconcentreerd te zijn, en is het resultaat subjectief waardoor simulatie niet volledig uitgesloten kan worden.⁷

In theorie worden deze beperkingen omzeild door het meten van door hitte-contact opgewekte cerebrale potentialen (contact heat evoked potentials, CHEPs), aangezien men niet verwacht dat de patiënt de uitkomst hiervan kan bepalen. **Hoofdstuk 4** beschrijft het verkrijgen van CHEPs van een groot cohort gezonde Nederlanders. Latenties bleken gerelateerd aan lengte, amplitudes beïnvloed door geslacht. Er is een

leeftijdsafhankelijke afname van amplitudes met geringe toename van latenties bij toenemende leeftijd. Er werden gestratificeerde normaalwaarden verkregen waarmee CHEP resultaten van patiënten geëvalueerd kunnen worden.

Helaas zijn er enkele praktische problemen verbonden aan CHEPs. In sommige gezonde mensen kon geen reactie opgewekt worden, eerder ook door anderen beschreven, hetgeen leidt tot een lage specificiteit. Het is mogelijk dat sommige “gezonde mensen” subklinische sensibele stoornissen hebben waardoor deze CHEP afwijkingen veroorzaakt worden. Daarnaast werd een duidelijkere respons gezien bij een hogere start temperatuur, echter een andere start temperatuur kan leiden tot andere latentie en mogelijk amplitude. Standardisatie voor de klinische praktijk is dan ook belangrijk en moet verder onderzocht worden zodat gebruik van CHEPs en toegevoegde waarde hiervan bij de diagnostiek van SFN duidelijk wordt. Wij zagen in 74% van de patiënten met een verlaagde IENFD een afwijkende CHEP of TTT waarde, maar de relatie tussen CHEPs, TTT en IENFD dient verder opgehelderd te worden. Bovendien vinden patiënten CHEPs een pijnlijk onderzoek, erger dan bijvoorbeeld een huidbiopt, waardoor praktische toepasbaarheid mogelijk beperkt wordt.

Klinische en klinimetrische aspecten van dunne vezel neuropathie

Het bestaan van polyneuropathieën met (overwegend) dunne vezel betrokkenheid wordt reeds tientallen jaren onderkend,⁸ maar de aandacht gaat overwegend uit naar diabetische polyneuropathieën, vermoedelijk vanwege de grote aantallen aangedane patiënten. De afgelopen jaren is de interesse in en de zoektocht naar onderliggende oorzaken toegenomen, alsook de behoefte aan meer specifieke behandelingen. SFN is geen ongebruikelijke aandoening en zelfs als geen oorzaak of behandeling bestaat kunnen patiënten gebaat zijn bij een syndroomdiagnose. Het komt voor dat klachten jarenlang miskend worden (en bijvoorbeeld behandeld worden met cognitieve gedragstherapie) voordat duidelijk wordt dat SFN de oorzaak is.

Een schatting van de (minimale) incidentie en prevalentie wordt gepresenteerd in **hoofdstuk 5**, betreffende het verzorgingsgebied van het Maastricht Universitair Medisch Centrum. Hier is sprake van een incidentie van minimaal 12/100.000/jaar en prevalentie van 53/1000.000, aanzienlijke getallen, met name wanneer rekening wordt gehouden met het gegeven dat de werkelijke cijfers naar alle waarschijnlijkheid hoger uitvallen wanneer niet alleen naar verwezen patiënten gekeken wordt. Hopelijk neemt bewustwording van SFN en hieraan gerelateerde klachten toe in de toekomst.

Verbeterde herkenning van pijnlijke polyneuropathieën en autonome verschijnselen, als onderdeel van het brede spectrum van de polyneuropathieën, is belangrijk. Zowel voor patiënt als arts, aangezien dit de diagnostische en behandelstrategieën bepaalt en kan leiden tot gepaste uitleg omtrent de klachten.

In **hoofdstuk 6** worden pijn en autonome disfunctie middels vragenlijsten geëvalueerd in een groep sarcoïdose patiënten met en zonder mogelijke SFN. Autonome klachten werden gerapporteerd door alle patiënten, maar duidelijk meer in patiënten die werden verdacht van SFN (hetgeen voor de hand ligt, de verdenking SFN is gebaseerd op het anamnestic bestaan van pijn en autonome disfunctie). Pijn werd eveneens door iedereen gerapporteerd, maar was ernstiger in patiënten met een verlaagde IENFD, en vooral bij de meer specifiek neuropathische pijntypes. Het gebruik van vragenlijsten kan de ernst van problemen verhelderen en mogelijk bijdragen aan de herkenning van SFN.

Hoofdstuk 7 onderzoekt de invloed van SFN op kwaliteit van leven. Patiënten met SFN ervaren een ernstige algehele reductie van kwaliteit van leven, pijn verklaart slechts een deel hiervan. In dit onderzoek, de SF-36, een generieke gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst, werd gebruikt en vergeleken met gepubliceerde normaalwaarden voor de Nederlandse bevolking. De invloed van SFN is aanzienlijk, waarbij de scores vergelijkbaar zijn met die van patiënten die recent een hartinfarct hebben doorgemaakt. Pijn en autonome verschijnselen verklaarden 32% van de afname in kwaliteit van leven. Dit impliceert dat andere aspecten, zoals verstoorde slaap, vermoeidheid en stemmingsstoornissen, ook van belang zullen zijn.

Al met al kunnen we concluderen dat interesse in (patiënten met) SFN geen luxe maar noodzaak is.